In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

LA FACULTÉ .Net

SEEK KNOWLEDGE

Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucratif use.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for some content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all the authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

LESIONS ELEMENTAIRES DES ESPACES ET MATRICE EXTRACELLULAIRES

Pr Lamouti . Y

LESIONS ELEMENTAIRES DES ESPACES ET MATRICE EXTRACELLULAIRES

Généralités 1

Synonymes d'espace extracellulaire :selon les organes

- Interstitium
- Stroma
- Chorion
- Derme
- Tissu conjonctif

L'espace extracellulaire ou tissu conjonctif est constitué :

- De cellules(fibroblastes,macrophages)
- **D'éléments de la MEC** (fibres, glyco-amino-glycanes, glyco-protéines de soutien)
-De protéines à bas poids moléculaire, vitamines, eau, ions, hormones, et de glucose provenant du plasma (*le liquide tissulaire, qui permet l'échange des substances, entre capillaires sanguins et cellules).*

LESIONS ELEMENTAIRES DES ESPACES ET MATRICE EXTRACELLULAIRES

Généralités 2

La Matrice Extra Cellulaire =MEC ou (ECM=**E**xtra **C**ellular **M**atrix)

- C'est un tissu protéique ubiquitaire existant chez tout être pluricellulaire.
- **C'est l'ensemble des molécules extracellulaires des tissus**.
- **Elle constitue un réseau qui maintient les cellules dans leur forme et leurs positions respectives les unes par rapport aux autres** en déterminant ainsi la forme des organes, et toute atteinte à cette intégrité serait responsable de malformations.
- **La MEC composée d'un enchevêtrement et d'un fluide de macromolécules constitue l'environnement dans lequel les cellules vont croître.**

LESIONS ELEMENTAIRES DES ESPACES ET MATRICE EXTRACELLULAIRES

Généralités 3

- Les macromolécules matricielles très diversifiées contrôlent les fonctions cellulaires et orientent leur comportement spécifique .

- Les constituants de la matrice extracellulaire ont des domaines de liaison avec les cellules et, ces interactions cellules/ECM sont assurées par les intégrines, ce qui permet: 1/la mobilité des cellules, 2/ leurs adhérences et 3/leur régulation.

- A savoir: **L'espace matriciel est le siège de:**

  - Progression des processus pathologiques: inflammatoire, tumoral et dysmétabolique.

  - De dépôts de substances diverses (pigments, amylose…)

  - De surcharges (eau= myxœdème)

Mais ces lésions appartiennent à des processus lésionnels particuliers, et ne représentent pas des lésions élémentaires de la MEC

Fonctions tissulaires régulées par les constituants de l'ECM

a/ La migration cellulaire par le pouvoir chimiotactique et la formation de surface d'adhésion

b/La prolifération cellulaire, par la présence de GF et de macromolécules adhérant aux intégrines

c/La morphogénèse tissulaire avec acquisition de la configuration de l'organe

d/ Le métabolisme tissulaire

e/ La modulation du phénotype tissulaire, soit la différenciation. L'hydratation des tissus mous par le contrôle d'absorption d'eau et d'électrolytes

f/ L'absorption des sels minéraux. (Calcium pour la trame osseuse).

g/ Participation au processus inflammatoire et à la cicatrisation.

h/ Développement de l'angiogénèse

- **Siège topographique de l'ECM dans les tissus:**
- La MEC est en grande partie produite localement

- n'intéresse pas uniquement les tissus solides :certains de ses constituants non fibrillaires sont retrouvés dans le sang.
- Elle est donc présente dans tous les tissus de l'organisme avec une abondance variable, très grêle entre les cellules épithéliales mais en quantité importante dans les tissus conjonctifs lâches.

- Elle s'intercale d'une part entre les cellules tissulaires spécialisées, pour constituer la trame conjonctive ou squelettique, d'autre part elle forme une lame limitant les épithéliums de revêtement et les endothéliums vasculaires dite *membrane basale*, *lame basale* ou *vitrées* (*lamina lucida*).

La membrane basale

- C'est une mince couche qui sépare les cellules qui la produisent de la matrice conjonctive sous jacente. Ces membranes se reconstituent continuellement à rythme lent. Elles contiennent un collagène non fibrillaire très particulier de type IV.
- **Quelques composants des membranes basales provenant de l' ECM**
  - Le collagène amorphe de type IV
  - La laminine en proportions importantes
  - Les protéoglicannes
- **Morphologie:**

  -**En microscopie optique**: la coloration histochimique de PAS qui les fait apparaitre rouges et la coloration **argentique** qui leur confère une teinte **brune**.
- **La microscopie électronique** révèle leur structure bilaminaire

Les composants de la MEC:

1/composants fibrillaires:

a/ collagène et réticuline

b/ élastine

À savoir: le collagène n'est pas forcément fibrillaire (collagène IV)

2/Glycoprotéines d'adhésion :responsables du contact et la communication intercellulaires avec la matrice extracellulaire

a/ laminine

b/ fibronectine

c/ Les thrombospondines.

d/autres

3/**Protéoglycanes (gel)**

a/ **Acide hyaluronique et Autres**

I /Les collagènes représentent les protéines les plus abondantes du règne animal. Ils sont essentiellement constitués de molécules dont le rôle est de résister à l'étirement. Il existe plusieurs types de collagènes avec des structures et des rôles différents, par exemple :

le type VII permet d'adhésion des membranes basales des épithéliums épidermoïdes au tissu conjonctif sous jacent soit de derme superficiel,

et le type IV est amorphe non fibrillaire.

- Les différents types de collagènes sont désignés par numéros dans l'ordre de leurs découvertes et indépendamment de leurs propriétés fonctionnelles

les différents types de collagènes

Type	Description	Gène (s)
I	90 % du collagène d'un vertébré. Il constitue la trame de l'os, et plus généralement des tissus conjonctifs banals. Il se trouve dans les os, la peau, les tendons, la cornée et les organes internes.	COL1A1, COL1A2
II	Forme de fines fibrilles dans la substance fondamentale du cartilage hyalin (avec les collagènes IX, X et XI) dans le *nucléus pulposus* du disque intervertébral et dans le corps vitré de l'œil.	COL2A1
III	Il est constitutif des fibres de réticuline trouvées en proportion importante dans les tissus hématopoïétiques. À l'état de collagène, il se trouve en particulier dans le muscle squelettique et dans la paroi des vaisseaux sanguins.	COL3A1
IV	Spécifique des lames basales.	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6
V	Localisé dans les tissus conjonctifs, il s'associe au type I	COL5A1, COL5A2, COL5A3
VI	Localisé dans les tissus conjonctifs, il s'associe au type I	COL6A1, COL6A2, COL6A3
VII	Constituant de la lame basale. Il forme des fibrilles permettant l'accrochage de la lame basale au tissu conjonctif sous-jacent.	COL7A1
VIII	Localisé dans les cellules endothéliales.	COL8A1, COL8A2
IX	Localisé dans le cartilage, s'associe au collagène de type II	COL9A1, COL9A2, COL9A3
X	Localisé dans le cartilage hypertrophié et minéralisé.	COL10A1
XI	Localisé dans le cartilage.	COL11A1, COL11A2
XII	Interagit avec les types I et III.	COL12A1
XIII		COL13A1
XIV		COL14A1
XV	Disséminés; près de la lame basale des muscles.	COL15A1
XVI		COL16A1
XVII	Aussi appelé BPAG2, c'est une protéine transmembranaire qui se fixe à la lame basale d'hémidesmosomes, au niveau de l'épiderme notamment. Les fibres de collagène de type XVII sont disposées parallèlement aux intégrines α6β4. Ces deux protéines permettent donc de renforcer l'ancrage de la lame basale.	COL17A1
XVIII	Collagène de « jonction d'ancrage ». C'est l'un des collagènes retrouvés au niveau de la couche fibrillaire des membranes basales. Précurseur de l'Endostatine.	COL18A1
XIX		COL19A1
XX		COL20A1
XXI		COL21A1
XXII		COL22A1
XXIII		COL23A1
XXIV		COL24A1
XXV		COL25A1
XXVII		COL27A1
XXVIII		COL28A1

Les différents types de collagène ainsi que leurs caractéristiques et les gènes associés

Les facteurs communs aux différents types de collagènes sont :

a/ Leur structure segmentaire hélicoïdale

b/ Leur unité fondamentale représentée par une chaîne polypeptidique dite **α**.

c/ Leur richesse en glycine et en proline

d/ L'assemblage de ses molécules par des liaisons hydrogène (c'est l'hydroxylation).

Morphologie des fibres

- Les fibrilles de collagène se regroupent en fibres puis en faisceaux **safranophyles** à la coloration HE**S**; ils sont bien mis en évidence par la coloration au **trichrome** qui leur donne une teinte **bleue ou verte**.
- **La réticuline** représente un type de collagène fibrillaire **argentaphile** (*coloré en brun par l'argent*) ne constituant pas de faisceaux.

- **II/ *L'élastine*** : c'est une protéine hydrophobe élaborée par les fibroblastes embryonnaires et juvéniles. L'élastine s'enroule d'une **microfibrille** pour former la **fibre élastique.**

- **A l'examen histologique les fibres élastiques** apparaissent ondulées**, auto-fluorescentes et mêlées aux fibres de collagène** dont elles limitent l'étirement. Elles se reconnaissent à leur apparence **brune à la coloration par l'orcéine.**

III/Les glycoprotéines de liaison et les protéines de liaison

- Elles sont variées et ubiquitaires.
- Elles interviennent dans le développement embryonnaire et les processus fibrogéniques cicatriciels.
- Elles peuvent être fibrillaires comme la fibronectine.
- Certaines entrent dans la constitution des membranes basales (la laminine).
- Elles relient les membranes basales à des récepteurs spécifiques de surface cellulaire : les intégrines.
- Les protéines structurelles: La fibronectine ,et la laminine sont les mieux connues

A savoir: D'autres protéines de liaison non structurelles assurent aussi les interrelations entre la matrice, les cellules et les facteurs de croissance.

Ce sont les ***protéines matricellulaires***, ou ***protéines adaptatrices*** dont nous citons la thromboplastine et la ténascine qui interviennent beaucoup au niveau des tissus inflammatoires.

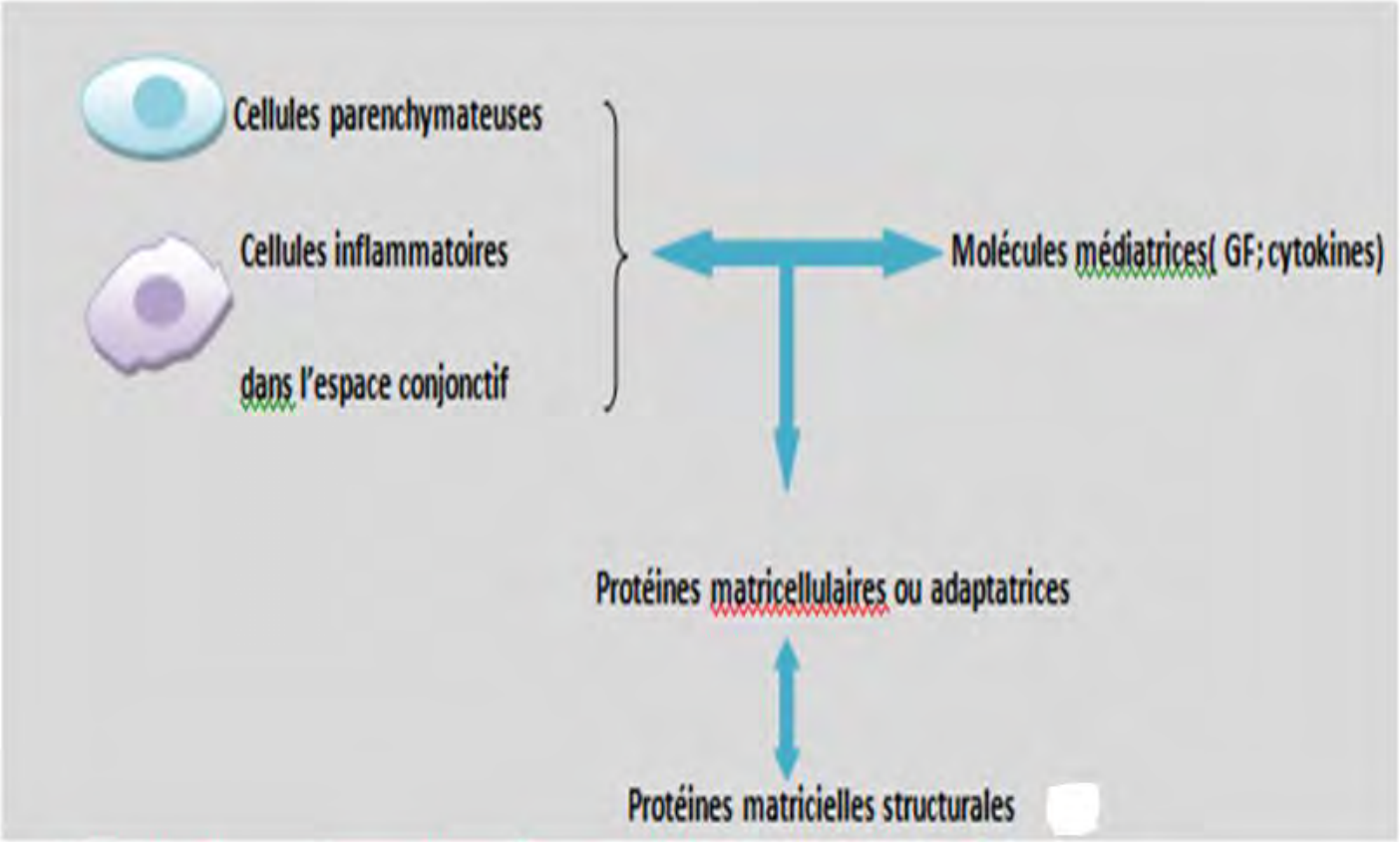

fig : les interactions entretenues par les protéines matricellulaires dans l'espace conjonctif.

IV/ Les glycoaminoglycanes

- Ils constituent le ’’gel‘‘ de ECM
- Ils protègent les tissus contre les pressions extérieures
- Ils permettent la mobilité cellulaire, par exemple: l’acide hyaluronique inhibe l’adhésion intercellulaire et permet la mobilité des cellules dans l’inflammation et au cours de l’embryogénèse.

PATHOLOGIE DE L'ESPACE EXTRACELLULAIRE

- Toute atteinte structurale, quantitative, ou modification biomoléculaire d'un composant de l'ECM va mener à une pathologie distincte et en rapport avec le rôle du composant.

- **Les altérations primitives de l'ECM sont héréditaires pour la plupart et dues à des mutations de gènes**
- **- Les lésions les plus fréquentes concernent l'amplification de cet espace et l'excès du constituant fibrillaire de l'ECM que l'on nomme *fibrose* ou *sclérose*.**
- - La raréfaction du composant fibrillaire peut avoir des conséquences en rapport avec leurs diverses fonctions. Elle peut intéresser plusieurs tissus et représente des symptomatologies très variées surtout en maladies rhumatismales

PATHOLOGIES SECONDAIRES AUX CARENCES EN COLLAGENE

* anévrysmes ; varices ; déchirure ou rupture des tissus conjonctifs ; ulcèrations ; hernies ; prolapus
* Fragilisation et inflammation des ligaments tendons et cartilages
*instabilité des articulations avec douleurs
* désintégration du cartilage et déformation articulaire

*amincissement de la peau ; mauvaise cicatrisation
*pathologie oculaire et dentaire
*pathologies associées aux maladies auto-immunes(Lupus érythémateux et rhumatisme articulaire)

Pathologie des surcharge en fibres

La fibrose

- est l'augmentation d'un ou plusieurs des constituants fibrillaires de l'espace extracellulaire, nous en distinguons trois types

Les 3différents types de fibroses
.

- ***Fibrose collagène***
- ***Fibrose réticulinique*** *(*dans moëlle osseuse et ganglion)
- ***Fibrose élastique*** *(* peau, poumon, vaisseaux

.

- ***La fibrose collagène*** **est la lésion la plus couramment rencontrée en pathologie**. Elle est très répandue et accompagne des processus pathologiques variés.
- **Les fibroses collagènes sont d'étiologies** inflammatoire ou dystrophique, quelquefois tumorale:
  -***Les fibroses inflammatoires*** participent à la cicatrisation et caractérisent toutes les inflammations chroniques.

  - ***Les fibroses dystrophiques*** répondent à des troubles métaboliques: Les étapes biochimiques sont nombreuses dans le contrôle de la biosynthèse du collagène et tout défaut moléculaire sera responsable de lésion fibreuse d'apparence primitive (idiopathique) ce sont:

  a/ Les altérations enzymatiques et génétiques avec l'exemple des myopathies congénitales et celui de la chéloïde (fibrose dermique) qui apparait chez certains sujets, surtout de race noire.

  b/Les effets iatrogènes comme dans l'hypertrophie gingivale due à une hydantoïne.
  c/Les troubles circulatoires avec hypoxie chronique.
  . Le vieillissement qui associe fréquemment fibrose et atrophie tissulaire.
  -***Les fibroses tumorales*** occupent le stroma fibreux et abondant de certaines tumeurs dites squirrhes.

- **L'évolution des fibroses** est pratiquement irréversible. Une fibrose ancienne ne peut se résorber car c'est un tissu pauvre:

  1/en vaisseaux

  2/en cellules, essentiellement en cellules qui sécrètent les MMP (Matrix Metallo-Proteinase).

  Cependant les fines travées fibreuses de l'hépatite virale se résorbent en grande partie après guérison et le foie est alors réparé

- Dans un même organe ou tissu une **fibrose** peut être **hypertrophiante** ou **atrophiante** (occupe un volume supérieur ou inférieur à celui du tissu normal), pour cela un foie cirrhotique (*la cirrhose* est la fibrose du foie) peut tout aussi bien être augmenté que diminué de volume. Aussi, au niveau du derme une cicatrice peut être exubérante de type *chéloïde* ou linéaire fine voir punctiforme.
- Elles peuvent avoir un retentissement fonctionnel et structural .
- **Les fibroses étendues sont toujours néfastes car elles induisent des insuffisances fonctionnelles du tissu qu'elles atteignent**

FIBROSES SUITE

Topographie et conséquences des fibroses :

- *Les **fibroses de pénétration*** ou ***fibrose mutilantes*** comblent les zones de tissu détruit au cours de l'inflammation mais ne restaurent pas la fonction de l'organe.
  - Par ailleurs, au cours de leur évolution les fibroses compriment les cellules parenchymateuses et les atrophie sévèrement jusqu'à leur disparition.
- Elles peuvent provoquer des sténoses lorsqu'elles se développent dans un organe tubulaire comme au niveau de l'œsophage après ingestion de produit caustique ou de l'intestin grêle dans la maladie de Crohn (maladie inflammatoire).
- dans les organes creux et entre les feuillets viscéraux la fibrine inflammatoire se transforme en fibrose et constitue des brides appelées *synéchies ou brides*.Les synéchies utérines sont nocives pour le mécanisme de reproduction.
- ***les fibroses d'encerclement*** délimitent un territoire tissulaire altéré. Lorsqu'elles deviennent anciennes, sclérosées (dures) et parfois même calcifiées on les appelle *coques fibreuses* enveloppant essentiellement les formations kystiques (le contenu est de consistance molle ou liquide).

- au niveau des vaisseaux les fibroses épaississent la paroi provoquant d'une part leur fragilisation avec hypertension et d'autre part un risque d'ischémie par diminution du flux sanguin et risque d'hémorragie par rupture et manque d'élasticité. De plus des *dilatations anévrismales* peuvent se voir en amont des foyers de fibrose.

- ***Les fibroses systématisées*** accentuent la charpente conjonctive normale d'un tissu; elles occupent l'espace interstitiel comme dans les septas interalvéolaires où elles conduisent à une insuffisance respiratoire.

-***La fibrose disséquante*** est surtout examinée au niveau du foie lorsqu'elle forme des travées reliant les espaces portes.

- ***La fibrose contractile*** se constitue avec plissement d'une cicatrice cutanée ou une rétraction des aponévroses .Une fibrose au niveau des plis du genou ou celui du coude va limiter leur extension.

Les fibroses s'accompagnent souvent d'une régénération épithéliale qui tend à réparer les pertes cellulaires: ainsi la cirrhose associe une fibrose et des nodules de régénération hépatocytaires**.**

Les *fibromatoses* sont des lésions d'origine génétique ou imprécise fort productrices de collagène.

Les mécanismes des fibroses:

- **Les mécanismes fibrogéniques font intervenir:**

  a/ des cellules spécialisées

  b/ des biomolécules.

-Le myofibroblaste est la principale cellule productrice de collagène, elle provient des fibrocytes, et de cellules épithéliales ou endothéliales par un processus de *transition épithélio-mésenchymateuse* ou *endothélio-mésenchymateuse*.

- Dans le foie le myofibroblaste provient de la cellule étoilée.

- **Les cellules de l'inflammation chronique, lymphocyte Th_2 et polynucléaire éosinophile, sont des sources pour les cytokines profibrotiques qui interviennent dans le mécanisme fibrogénique.**
- Certaines bactéries, tel que l'agent de la syphilis, et virus, comme celui de l'hépatite B provoquent le phénomène fibrogénique.

- Dans la plupart des maladies fibrogéniques un remaniement vasculaire précède la fibrose. Les néovaisseaux apparaissent au début et disparaissent progressivement au cours du processus. En fait **la fibrose est associée à la perte des vaisseaux sanguins dans un territoire tissulaire**.

- Le turnover du collagène est lent et régulé par des médiateurs à rôles antagonistes soit :**a/** d'une part les MMP (matrix metallo-proteinase) qui sont des enzymes de dégradation des composés matriciels

  b/d'autre part leurs antagonistes profibrogéniques.

- **Un déséquilibre de la régulation du remodelage de l'ECM favorise la synthèse du collagène et l'installation de la fibrose.**

Pathologies matricielles autre que la fibrose collagène 1

- En dehors des lésions fibro-scléreuses, et plus rarement, le collagène peut manifester des altérations structurales et biochimiques responsables d'une ou plusieurs des perturbations de ses rôles spécifiques; ces affections peuvent être acquises comme le scorbut et le vieillissement ou plus souvent innées par mutation de gènes codant pour l'un des types de collagènes.
- Le scorbut est une maladie des membranes basales vasculaires qui provient d'une carence en acide ascorbique, soit la vitamine C. Cet acide est nécessaire à l'hydroxylation de la proline et de la lysine pour constituer l'hydroxyproline et l'hydroxylysine.
- Aussi une mutation du gène qui code la molécule du collagène de type I va désorganiser la structure de la triple hélice et conduire à:

  a/une perte de la résistance aux tensions avec fractures osseuses

  b/une perte de l'adhésivité cellulaire avec amincissement de la peau et contusions faciles.

Les anomalies du collagène IV et autres constituants des membranes basales sont responsables de graves maladies au niveau

a/ du rein avec altération de la filtration

b/ de la peau avec formations de bulles comme la pemphingoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse.

c/ atteinte de divers organes (voir tableau suivant :*Quelques exemples de maladies héréditaires*).

- **Pathologies matricielles autre que la fibrose collagène 2**

- **Avec l'âge, la biosynthèse du collagène subit des conversions, celui-ci augmente alors sa résistance:**
  - **a/ à l'étirement**
  - **b/ à la dégradation enzymatique**

Les anomalies du collagène IV et autres constituants des membranes basales sont responsables de graves maladies au niveau

a/ du rein avec altération de la filtration

b/ de la peau avec formations de bulles comme la pemphingoïde bulleuse et l'épidermolyse bulleuse.

- Atteinte de divers organes par *des maladies héréditaires du collagène*.

(voir tableau suivant)

Quelques exemples de maladies héréditaires du collagène par mutation de gènes

TYPE de COLLAGENE	MALA DIE HEREDITAIRE	ROLE
Col I	Ostéogénèse imparfaite	le plus abondant constitue les os,tendons
Col II	Collagénopathies type II	50% des protéines du cartilage
Col III	Sd.d'Ehler-danos type vasculaire .	renforce les paroi des viscères , . intestins ; cœur et artères ;utérus.
COL IV	Sd d'Alport Néphropathies à membrane basale fine	Membrane basales des épithéliums
Col VI	Myopathies (d'Ullrich , de Bethlem)	
Col VII	Epidermolyse bulleuse Dystrophique	
Col IX, X, XI	Dysplasies ostéo-articulaires. (plusieurs syndromes)	
Col XVII	Epidermolyse bulleuse jonctionnelle	

La pathologie des fibres élastiques peut être soit :

- **due à une cause génétique,** innée, et la plus connue est la mutation de la fibrilline causant le syndrome de Marfan dont les manifestations diverses incluent l'anévrysme disséquant de l'aorte,
- **en relation avec le vieillissement** ou **des lésions photo-induites** par l'exposition exagérée au soleil.

- Les lésions des fibres élastiques sécrétées par les fibroblastes dans la peau et le poumon ne se réparent pas
- alors que celles des vaisseaux sécrétées par les myocytes se réparent assez rapidement.

- L'atteinte des fibres élastiques est responsable de lésions diverses dont les rides, les anévrysmes, les relâchements de sphincters (avec incontinence), les prolapsus, les vergetures et anétodermies .

Pathologie des molécules d'adhérence :1

- Les modifications pathologiques concernant les composants non fibrillaires de l'ECM ne s'expriment pas par des images histologiques directes, comme les fibroses, elles s'expriment plutôt par les conséquences de la défaillance moléculaire.

- Les altérations de la laminine pourraient constituer un exemple : La laminine α2 est indispensable pour l'activation du signal de croissance cellulaire via les intégrines.

Elle participe ainsi à :

a/ la constitution de lame basale structurée indispensable à l'intégrité musculaire et une mutation dans cette sous unité engendre la mort progressive de ces fibres suite à des troubles métaboliques sévères.

.

Pathologie des molécules d'adhérence :2

b/ La constitution des gaines de myéline des nerfs périphériques.

c/ L'adhérence derme/épiderme.

Nous comprenons donc que toute défaillance ou absence de laminine α2 est responsable de *dystrophie musculaire congénitale*, de neuropathie périphérique avec perte de la stimulation musculaire et de la formation de lésions bulleuses cutanéo-muqueuses.

Turn over et dégradation des constituants matriciels

- Les composants de l'ECM sont essentielement dégradées par des enzymes à activité Zinc dépendante, **M**atriciel **M**étalo-**P**rotéinases.